Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Schottmüller †).

Langfristige Beobachtung leberbehandelter Perniciosafälle

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
HANSISCHEN UNIVERSITÄT
IN HAMBURG

vorgelegt von

CARL MÜNTER
aus Bad-Wildungen.

MARBURG-LAHN 1937
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Schottmüller †).

Langfristige Beobachtung leberbehandelter Perniciosafälle

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
HANSISCHEN UNIVERSITÄT
IN HAMBURG

vorgelegt von

CARL MÜNTER
aus Bad-Wildungen.

MARBURG-LAHN 1937
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

Referent: Prof. Dr. Schulten.
Korreferent: Prof. Dr. Weitz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Alle Mitteilungen über die Lebertherapie bei perniciöser Anämie (Morbus Addison-Biermer) stimmen darin überein, daß es mittels dieser Therapie regelmäßig gelingt, in unkomplizierten Fällen die Anämie zum Schwinden zu bringen und die pathologischen Formveränderungen im Blutbild weitgehend zurückzubilden. Murphy und Fitzhugh verlangen von einer guten Lebertherapie das Normalwerden des vorher pathologischen Blutbildes, andernfalls sie die Therapie als nicht ausreichend ansehen. Heath und Price-Jones stellten fest, daß die Zelldurchmesser der Erythrocyten durch die Lebertherapie normal oder fast normal werden. Seit Einführung der Lebertherapie hat Schulten wiederholt darauf hingewiesen, daß bei voller Remission, im Blutbild lediglich die Hypersegmentation der neutrophilen Zellen als einziges sicheres Symptom auf das Bestehen einer perniciösen Anämie hinweist. Dauerremissionen, die ohne Lebertherapie längere Zeit anhielten, wurden nur vereinzelt beobachtet und sind ein Zeichen dafür, daß die perniciöse Anämie vorübergehend anscheinend gutartig verlaufen kann. Gute Dauererfolge lassen sich regelmäßig aber nur dann erzielen, wenn die Lebertherapie sachgemäß, unter Kontrolle des Blutbildes, fortgesetzt wird, andernfalls früher oder später Recidive auftreten. So berichtet K. Singer von 14 Perniciosafällen, die innerhalb eines halben Jahres auf der Station zur Beobachtung gelangten, daß über die Hälfte während des nächsten Halbjahres Recidive bekamen, da die Therapie nach der Entlassung unzureichend war. Sogenannte Mißerfolge der Lebertherapie, insbesondere bei parenteraler Applikation, beruhen fast ausschließlich auf falscher Diagnose. Allerdings vermögen intercurrente toxische Erkrankungen die Leberwirkung weitgehend zu paralysieren (Minot und Murphy). Schulten wies darauf hin, daß die essentielle hypochrome Anämie, die durch alleinige Zufuhr von Leber unbeeinflußt bleibt, verhältnismäßig häufig mit der perniciösen Anämie verwechselt wird. Diese mit Achylie einhergehende hypochrome Anämie vermag mitunter in eine typische Perniciosa umzuschlagen. Derartige Beobachtungen wurden von K. Singer, Gram, Schulten u. a. mitgeteilt. Bei den aplastischen Anämien bleibt ebenfalls ein Effekt der Lebertherapie meist vollkommen aus. Es muß daher die scharfe diagnostische Scheidung dieser drei Krankheitsbilder aus therapeutischen Gründen gefordert werden (Schulten), denn sowohl die Perniciosa als

auch die essentielle hypochrome Anämie sind einer fast spezifischen Therapie zugänglich.

Während über die Beeinflußbarkeit des hämatopoetischen Systems durch die antianämische Substanz Einigkeit herrscht, ist anderseits noch die Frage umstritten, in wieweit die Erscheinungen der funikulären Myelose bei Anämia perniciosa durch die Lebertherapie beeinflußt werden. Die Entstehung und die Entwicklung der nervösen Symptome erfolgt anscheinend ganz unabhängig von dem Grad der hämatologischen Abweichungen von der Norm. Dies geht auch schon daraus hervor, daß durchaus nicht jede schwere perniciöse Anämie die Zeichen einer funikulären Myelose aufweist. Die Entscheidung, ob ein A. p.-Kranker ganz frei von Symptomen einer Spinalerkrankung ist, hängt, wie Meulengracht betont, meist vom Eifer des untersuchenden Neurologen ab. Ein Mangel an antianämischer Substanz dürfte aber für das Zustandekommen der funikulären Myelose nicht in Frage kommen, Salus und Reimann konnten zeigen, daß bei Fällen von funikulärer Myelose ohne Blutbefund das Castle'sche Ferment im Magensaft vorhanden war. Seyderhelm und andere sind der Ansicht, daß Beginn und Verlauf einer funikulären Myelose von der Lebertherapie unbeeinflußt bleiben. Andere Autoren, Schilling, Gaensslen u. a., berichten, daß die Anfangserscheinungen einer funikulären Myelose, wie Parästhesien, Ataxie mittels der Lebertherapie rückgängig gemacht werden können. Strauß und Mitarbeiter behaupten auf Grund eines großen klinischen Beobachtungsmaterials, daß das Auftreten und Fortschreiten neurologischer Störungen sich meiden lassen, wenn ständig hohe Leberextraktdosen parenteral gegeben werden. Einigkeit herrscht indessen wieder darüber, daß fortgeschrittene Fälle, mit degenerativen Veränderungen des Zentralnervensystems therapeutisch nicht mehr beeinflußt werden können.

Es scheint sicher, daß man bei genügend reichlicher Zufuhr antiperniciöser Substanz das Blutbild normal oder fast normal halten kann; geringe Schwankungen der Blutwerte lassen sich praktisch auch bei parenteraler Applikation von hohen Leberextraktdosen nicht vermeiden. Klumpp berichtet allerdings, daß diese Schwankungsbreite während der Remission durch Darreichung von autolytischen Leberextrakten, die in letzter Zeit auch auf dem Markt erschienen sind, erheblich eingeengt werden kann.

In vorliegender Arbeit soll nun bei 60 mit Leber behandelten Fällen von perniciöser Anämie festzustellen versucht werden, wie weit die wirklichen Dauererfolge der Lebertherapie mit den theoretisch möglichen übereinstimmen.

Es gelang uns bei 60 Patienten den Verlauf ihres Leidens von Anbeginn an lückenlos aufzuzeichnen. Als Unterlagen für die Arbeit

dienen die Angaben der Krankengeschichten, die Auskünfte der behandelnden Aerzte, die poliklinischen Aufzeichnungen, sowie die schriftlichen oder mündlichen Mitteilungen der Patienten selbst. Von diesen 60 Fällen befanden sich 15 in poliklinischer Behandlung, 7 in stationärer, 19 erschienen auf briefliche Einladung hin zur Nachuntersuchung, 2 gaben schriftlich über ihr Leiden Auskunft, 17 waren verstorben.

Beobachtungsdauer.

Die Beobachtungsdauer erstreckte sich über eine Zeitspanne von ein bis neun Jahren und betrug für jeden einzelnen der 60 Patienten im Durchschnitt annähernd vier Jahre. Während dieser Beobachtungszeit blieben 28 von Recidiven verschont. Bei 4 Patienten, die außerhalb der Klinik verstorben waren, war es nicht möglich festzustellen, ob Recidive aufgetreten waren.

Recidive stellten sich insgesamt 47 mal bei 28 Patienten während einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 4 Jahren pro Patient ein. Jeder dieser Fälle recidivierte im Jahr durchschnittlich 0,4 mal. Wie sich die Gesamtzahl der Fälle, die recidivierenden und recidivfreien Fälle, sowie die Recidive auf die verschiedenen Erkrankungszeiten verteilen, veranschaulicht Tabelle 1.

Tabelle 1

Erkrankungsdauer in Jahren:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gesamtzahl der Fälle:	9	11	8	10	8	8	3	2	1
Recidivfreie Fälle:	6	4	6	4	5	2	2	1	0
Recidivfälle:	3	7	2	6	3	6	1	1	1
Anzahl der Recidive:	3	13	2	11	4	6	5	2	1
Recidivzahl pro Fall:	1	1,9	1	1,8	1,3	1	5	2	1

Vom therapeutischen Standpunkt aus betrachtet lassen sich die von uns beobachteten Recidivfälle in folgende 2 Gruppen einteilen:

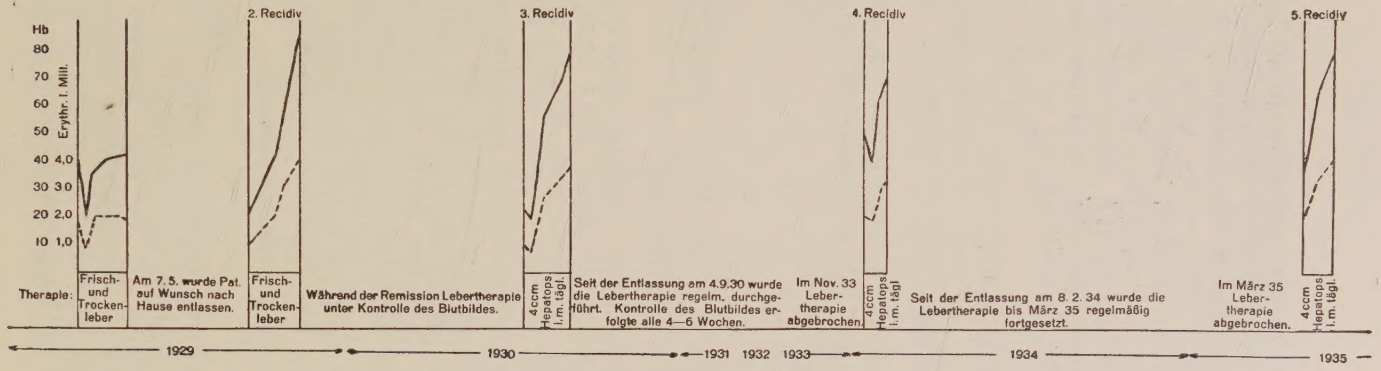
Gr. 1) Fälle, bei denen Recidive infolge mangelhafter oder unregelmäßiger Lebertherapie auftreten.

Gr. 2) Fälle, die trotz regelmäßiger und scheinbar auch ausreichender Therapie recidivieren.

Gruppe 1 umfaßt 16 der beobachteten Fälle.

Tabelle 2 demonstriert ein Beispiel dieser Gruppe. Die Hb.- und Erythrocytenkurven dieser Tabelle lehren weiter, daß mit zunehmender Recidivzahl und Krankheitsdauer keine Erschöpfung der Lebertherapie eintrat, wie man früher einmal behauptet hatte. Da der angeführte Fall durch eine Struma mit Hyperthyreoidismus kompliziert war und während der ersten Recidivbehandlung eine relative Resistenz gegenüber der Lebertherapie zeigte, wurde damals die Frage erörtert, ob die erschwerte Behandlung vielleicht auf den

Tabelle 2


Hb
80
70
60
50
40 4,0
30 3,0
20 2,0
10 1,0
Erythr. i. Mill.
2. Recidiv
3. Recidiv
4. Recidiv
5. Recidiv
Therapie:
Frisch- und Trocken-leber
Am 7. 5. wurde Pat. auf Wunsch nach Hause entlassen.
Frisch- und Trocken-leber
Während der Remission Lebertherapie unter Kontrolle des Blutbildes.
4 ccm Hepatops i. m. tägl.
Seit der Entlassung am 4. 9. 30 wurde die Lebertherapie regelm. durchgeführt. Kontrolle des Blutbildes erfolgte alle 4—6 Wochen.
Im Nov. 33 Leber-therapie abgebrochen.
4 ccm Hepatops i. m. tägl.
Seit der Entlassung am 8. 2. 34 wurde die Lebertherapie bis März 35 regelmäßig fortgesetzt.
Im März 35 Leber-therapie abgebrochen.
4 ccm Hepatops i. m. tägl.
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935

bestehenden Hyperthyreoidismus zurückzuführen sei. Diese Frage dürfte durch die Ergebnisse der nächsten Recidivbehandlungen beantwortet sein. Die Lebertherapie vermochte bei diesen Recidiven, siehe Kurve 3, 4, 5, die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte in kurzer Zeit zur Norm zu bringen. Als Ursache der Recidive ließ sich jedesmal das Aussetzen mit der Lebertherapie feststellen, da die Patientin die Kosten für die Leberpräparate auf die Dauer nicht aufbringen konnte, und die Sozialversicherung Schwierigkeiten bereitete, die Kosten für die Präparate zu erstatten.

Von den 6 Fällen der Gruppe 2 soll im Folgenden ein Fall mitgeteilt werden. Fall Nr. 59 F. L. 47-jährig. Seit dem 3. Lebensjahr Kyphoskoliose der unteren Brustwirbelsäule auf tuberkulöser Grundlage. Die perniciöse Anämie begann im Winter 1931 im 42. Lebensjahr mit erheblichen Parästhesien. Am 2. 7. 31 betrugen die Erythrocytenwerte 2,6 Mill., die Hb.-werte 58%. Durch Verabreichung von 150 Gramm Hepatopson täglich, gelang es, die Hb.-werte auf 80%, die Erythrocytenwerte auf 4,5 Mill. zu erhöhen. Im Januar 1932 erfolgte wegen psychischer Störungen dieses Patienten die Einweisung in die psychiatrische Klinik, wo sich der Patient heute noch aufhält. Dort wurde die Leberbehandlung sowohl diätetisch als auch medikamentös fortgesetzt. Die Anfertigung eines Blutstatus erfolgte alle 4 Wochen und ergab Werte, die zwischen 65% und 105% schwankten. Auf diese Weise gelang es, ein $2^3/_4$ Jahr anhaltendes Remissionsstadium zu erzielen. Am 24. 8. 32 betrug der Hb.-wert 67% und am 17. 9. 32 69%. Die bis dahin regelmäßig vorgenommene Blutuntersuchung unterblieb von jetzt ab, die Lebertherapie wurde jedoch durch i. m. Injektionen von 2 mal wöchentlich 6,6 ccm Hepatrat fortgesetzt. Zunehmende Beschwerden des Patienten veranlaßten die Vornahme einer Blutuntersuchung am 2. 11. 34. Das Ergebnis dieser Untersuchung war, daß innerhalb 7 Wochen trotz regelmäßiger und scheinbar ausreichender i. m. Applikation von Leberpräparaten, die Erythrocytenzahl auf 950 000 und der Hb.-wert auf 32% gesunken war. Sofort wurde das bisher verwendete Präparat abgesetzt, und an dessen Stelle Hepaventrat i. m. verabreicht, was zur Folge hatte, daß nach 6 Wochen die Hb.-werte auf 72% und die Erythrocytenwerte auf 3,44 Mill. angestiegen waren.

Fassen wir kurz zusammen, so sehen wir aus diesem Fall, daß die Zufuhr von Leberpräparaten allein ohne regelmäßige Blutkontrolle keine Gewähr für eine Dauerremission bietet. In Ermangelung eines chemischen oder biologischen Testes, ist es auch noch nicht möglich, die Leberpräparate gleichmäßig wirksam zu machen. Man muß also mit fehlender oder schlechter Wirksamkeit einzelner Präparate rechnen.

Todesfälle.

Um die Entscheidung zu treffen, ob bei den 17 Todesfällen von einem Mißerfolg der Lebertherapie die Rede sein kann, ist zunächst einmal wichtig zu ergründen, wie weit die perniciöse Anämie überhaupt direkt oder indirekt als Todesursache angesehen werden darf. Zur Beantwortung dieser Frage wäre festzustellen, ob der Tod während des Remissions- oder während des Recidivstadiums eintrat, weiter, ob intercurrente Erkrankungen bestanden oder Komplikationen als Folge einer vorhandenen funikulären Myelose. 4 Patienten, die außerhalb der Klinik starben, schließen wir aus der Betrachtung aus, da zuverlässige Angaben fehlen, aus denen die Todesursache ersichtlich wäre. Aber auch bei den in der Klinik verstorbenen und zur Sektion gekommenen Fällen, kann es schwierig sein, zu entscheiden, ob die Anämie die Todesursache ist, wenn außerdem bei der Sektion noch entzündliche Prozesse gefunden werden.

Die Anämie dürfte bei 4 Fällen ziemlich einwandfrei als Todesursache anzusehen sein, obwohl bei 2 Fällen neben den Befunden einer hochgradigen Anämie noch bronchopneumonische Prozesse bei der Sektion gefunden wurden, die aber wahrscheinlich ohne Anämie und Leukopenie nicht aufgetreten wären. Klinisch wurde das Krankheitsbild allein von der Anämie bestimmt. Es gelang nicht, obwohl weitgehend Bluttransfusionen und Herzstimulantien Anwendung fanden, die Patienten am Leben zu erhalten. Der Tod trat kurz nach der Aufnahme im Krankenhaus ein, noch bevor die Lebertherapie wirksam werden konnte. Die 4 Fälle sind in Tabelle 3 zusammen gefaßt.

Tabelle 3

Name	Alter	Beobachtungsdauer d. A. p. in Jahren	Zahl d. Recidive	Letzter Blutstatus Hb. %	Erythr. i. Mill.	Art der Behandlung während der Remission
E. W. m.	40	4	1	18	0,65	Keine Therapie, keine Blutkontrolle.
P. W. w.	53	1	2	28	0,81	4 Mon. vor Aufnahme im Krankenhaus Therapie abgebrochen, keine Blutbildkontrolle.
D. D. w.	67	4	3	13	0,57	Unregelmäßige Therapie, keine Kontrolle des Blutbildes.
K. M. m.	54	2	2	26	1,3	Angeblich regelmäßig mit Leberextraktpräp. per os behandelt, keine Blutbildkontrolle.

Verhältnismäßig hoch ist die Recidivzahl bei diesen 4 verstorbenen Patienten gewesen. Bei einer durchschnittlichen Erkran-

kungsdauer von annähernd 3 Jahren kommen auf jeden Fall 2 Recidive. Eine Therapie wurde nicht oder nur sehr mangelhaft getrieben, die Aufnahme eines Blutstatus erfolgte während der Remission bei keinem der Fälle.

Während der Remission verstarben 9 Patienten, davon 7 an intercurrenten Erkrankungen im Durchschnittsalter von 63 Jahren. S. Tabelle 4.

Tabelle 4

Name	Alter	Dauer der A. p.-Erkrankung	Intercurrente Erkrankung	Letzter Blutstatus Hb. %	Erythr. i. Mill.
M. W. w.	63	3	Magen-Carcinom	77	3,7
H. L. w.	45	5	Infektionskrankheit	70	3,2
T. E. w.	61	2	"	53	2,5
M. M. w.	70	2	?	62	3,0
M. M. w.	80	1	Infektionskrankheit	45	1,7
T. M. w.	64	2	akute gelbe Leberatrophie	81	4,5
H. F. m.	59	2	Prostata- und Nierenabscesse, Sepsis	60	2,7

Tabelle 5

Name	Alter	Dauer der A. p.-Erkrankung	Komplikationen	Letzter Blutstatus Hb. %	Erythr. i. Mill.
D. E. w.	49	2	Cystitis bei bestehender funik. Myelose, ascend. Infekt., Sepsis	77	3,7
B. A. m.	61	1	Cystitis bei bestehender funik. Myelose, ascend. Infekt., Sepsis	72	3,6

In beiden, in Tabelle 5 angeführten Fällen traten Folgeerkrankungen einer funikulären Myelose auf. Es trat jedesmal eine Cystitis bei Blasenlähmung ein. Im Anschluß daran entstand eine ascendierende Infektion, die in eine Sepsis überging und zum Tode führte.

Dauerremission.

Es blieben insgesamt 28 Patienten von Recidiven verschont. Die Dauer der Remissionen ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Unter den 28 Patienten in Dauerremission befand sich ein Patient bereits seit über 4 Jahren im absoluten Remissionsstadium ohne Lebertherapie zu treiben. Mehrere Kontrolluntersuchungen ergaben normale Hb.-

und Erythrocytenwerte. Auch der mittels der Halometrie ermittelte mittlere Durchmesser der Erythrocyten war kaum vergrößert und betrug 7,6 μ Als einziges Symptom einer bestehenden perniciösen Anämie sah man im Blutbild eine geringe Rechtsverschiebung der Leukocyten. Die mittlere Segmentzahl der neutrophilen Leukocyten war 4, während 3 Segmente, nach derselben Methode differenziert, normal sind. (Jensen).

Alle anderen Patienten trieben eine mehr oder weniger intensive Lebertherapie. Ein Patient setzte allerdings ein Jahr, zwei andere $^1/_2$ Jahr mit der Therapie aus. Die Folge war aber jedesmal eine, wenn auch geringe Abnahme der Hb.- und Erythrocytenwerte und das Auftreten von pathologischen Zellformen im Blutbild.

8 Patienten trieben Leberextrakt-Therapie per os, darunter ein Patient seit über 5 Jahren.

Bei allen übrigen wurden die Leberextrakte parenteral appliziert.

3 Patienten, die gut überwacht wurden und ständig gute Blutbefunde aufwiesen, litten stark unter den Erscheinungen einer funikulären Myelose, so daß sie so gut wie arbeitsunfähig waren.

Das Algemeinbefinden und damit die Arbeitsfähigkeit wechselte und war abhängig von der Höhe der Blutwerte.

Jetziger Zustand.

Bei 38 Patienten war es uns durch die Nachuntersuchung möglich, den jetzigen Zustand festzustellen. Das Ergebnis der hämatologischen Untersuchungen war, daß 19 Kranke Erythrocytenwerte von über 3,5 Mill. aufwiesen, davon 10 über 4 Mill. Alle diese 19 Patienten mit Erythrocytenzahlen von über 3,5 Mill. trieben nicht nur eine regelmäßige Lebertherapie, sondern ließen auch regelmäßig, meist alle 4 Wochen, ein Blutbild zur Kontrolle anfertigen. Die verabreichten Mengen von Leber oder Leberextrakten waren individuell verschieden und richteten sich nach dem jeweiligen Blutbefund. 6 von ihnen bekamen Injektionen, 3 nahmen Leberextrakte nur per os, 1 Patient trieb diätetische und parenterale Lebertherapie. Aus Tabelle 6 sind die hämatologischen Befunde, sowie sonstige Angaben über die Patienten mit Erythrocytenwerten von über 3,5 Mill. ersichtlich.

Dieser Gruppe steht eine andere gegenüber. Die 19 Patienten dieser Gruppe wiesen bei der Nachuntersuchung aber nur Erythrocytenwerte auf, die unter 3,5 Mill. lagen. 6 befanden sich zur Zeit der Kontrolluntersuchungen wegen Recidiven bei perniciöser Anämie bei uns in stationärer Behandlung (vgl. Tabelle 7 und 8). Die Erythrocytenzahl lag zu Beginn der klinischen Behandlung weit unter 2,0 Mill. Sämtliche Recidive waren nach Aussetzen mit der Lebertherapie aufgetreten.

Tabelle 6

Name	Alter	Blutwerte bei d. Kontroll-U. Hb. %	Erythr. i. Mll.	Therapie	Blutkontr.	Sympt. v. Seiten des N. S.	Allgemeinbefinden
H. M. w.	65	78	4,16	Campolon 2 ccm wö.	regelm.	keine	gut
R. G. w.	63	73	4,22	6 ccm Hepatrat wö.	„	Parästhesien	„
H. S. w.	56	81	4,00	6 ccm Hepatrat wö.	„	keine	„
W. W. m.	51	88	4,3	Hepatrat i. m. wö.	„	Parästhesien	voll arbeitsfähig
K. P. w.	71	83	4,5	500 gr Leber pro Woche	„	keine	gut
E. L. m.	47	92	4,2	Hepaventrat i. m. wö.	„	„	
H. P. m.	58	75	4,5	Hepatopson	„	„	gut, voll arbeitsfähig
W. S. w.	68	68	4,3	Pernaemyl forte i. m.	„	Ataxien	Allgemeinbef. stark beeinträchtigt
E. E. w.	60	79	4,0	Leberextr. tägl. per os	„	Parästhesien	gut
R. N. m.	55	83	4,0	8 ccm Hepatr. pro Wo. i. m.	„	Ataxien	stark beeinträchtigt
A. D. w.	59	79	3,8	i. m. Injekt. 14 tägl.	„	Ataxien	starke Gehbeschwerden
F. R. w.	70	67	3,8	125 gr Leber tägl. per os	unregelm.	keine	gut
W. O. m.	67	80	3,8	Pernaemyl forte 3mal wö. i. m.	keine	„	„
A. V. w.	58	69	3,8	4 ccm Hepatrat i. m. pro Woche	regelm.	„	„
M. W. w.	75	76	3,7	4 ccm Leberextr. i. m. wö.	„	„	„
F. M. m.	69	80	3,8	2 ccm Hepatrat i. m. pro Woche	„	„	„
J. R. m.	63	75	3,6	2 ccm Pernaemyl i. m. 14 tägl.	„	„	„
M. W. m.	61	72	3,7	Hepatopson	„	„	„
R. L. m.	65	73	3,5	Hepatrat i. m.	unregelm.	„	„

Tabelle 7

Name	Alter	Blutwerte bei d. Kontroll-U. Hb. %	Erythr. i. Mill.	Therapie	Blut-kontr.	Sympt. v. Seiten des N. S.	Allgemein-befinden
B. G. w.	58	70	3,2	unregelm.	keine	Parästhesien	wechselnd
A. F. w.	61	70	2,7	250 gr Leber pro Wo.	„	„	allgemeine Schwäche
M. H. w.	37	70	2,9	125 gr Leber täglich	„	keine	allgemeine Schwäche
A. G. m.	70	61	3,0	Seit 6 Mon. keine Ther.	„	„	Schwäche
B. N. m.	57	63	3,2	3 ccm Hepatrat i. m. 2mal wö.	„	„	„
M. S. w.	44	70	3,4	45 gr Hepatrat tägl. per os	„	„	
A. H. w.	71	70	3,4	6 ccm Hepatrat wö. i. m.	unregelm.	Ataxien	wechselnd
M. K. w.	61	72	3,2	3 ccm Hepatopson i. m. pro Woche	„	„	„
A. R. w.	60	59	2,9	unregelm.	„	Parästhesien	Schwäche, nicht voll arbeitsfähig
M. S. w.	58	64	3,1	Seit 4½ J. Hepatopson per os	keine		Schwäche, nicht voll arbeitsfähig
A. O. w.	65	68	3,2	Pernaemyl forte i. m. wöchentl.	„	keine	

Tabelle 8

Name	Alter	Blutstatus zu Beginn d. klinischen Behandlung Hb. %	Erythr. i. Mill.	Blutstatus z. Zt. der Kontroll-untersuch. Hb. %	Erythr. i. Mill.	Therapie während der Remission	Symptome von Seiten des Nerven-Syst.
F. D. w.	45	28	1,0	74	3,7	keine	keine
F. K. m.	37	35	1,2	75	3,2	„	„
C. W. w.	71	43	1,8	76	3,5	Leberdiät, keine Blutbildkontrolle	„
K. W. m.	69	27	1,2	75	3,6	keine	„
H. F. m.	71	59	2,7	83	3,9	unregelmäßig, keine Blutbildkontrolle	„
W. S. m.	66	26	1,2	50	2,5	unregelmäßig, keine Blutbildkontrolle	Parästhesien

Bei 2 Patientinnen ,die wir zur Nachuntersuchung bestellten, fanden wir Erythrocytenwerte unter 3 Mill. Beide übten seit längerer Zeit aus pekuniären Gründen eine unzureichende Leberdiät.

Von den übrigen 11, deren Erythrocytenwerte zwischen 3,5 und 3,0 Mill. lagen, erhielten 5 regelmäßig intramuskuläre Injektionen von Leberextrakten. 4 nahmen Leberpräparate per os zu sich. 1 Patient nahm seit einem halben Jahr keine Leber oder Leberpräparate zu sich. Blutuntersuchungen fanden nur bei 2, aber in unregelmäßigen Zeitabständen statt.

Erscheinungen von Seiten des Nervensystems fanden sich sowohl bei denen mit guten, als auch bei denen mit schlechten Blutwerten, und zwar zweimal ataktische Störungen bei Patienten mit Erythrocytenzahlen von über 4 Mill. und zweimal solche bei Patienten mit Erythrocytenzahlen unter 3,5 Mill. Eine Patientin war wegen der Erscheinungen einer funikulären Myelose fast dauernd an das Bett gefesselt. Ueber Parästhesien klagten 3 mit guten und 7 mit schlechten Blutbefunden. Das Allgemeinbefinden war bei denjenigen mit normalen oder annähernd normalen Erythrocytenzahlen durchaus gut, soweit keine nervösen Störungen vorhanden waren. Die Minderung der Arbeitsfähigkeit bewegte sich parallel dem Alter.

Im Gegensatz dazu war das Allgemeinbefinden der 19 Patienten mit niedrigen Erythrocytenwerten äußerst unbefriedigend. Ueber Mattigkeit klagten sämtliche Patienten, deren Erythrocytenzahl nicht mehr als 3,5 Mill. betrug. Zwei Patienten, im Alter von 54 und 58 Jahren, waren, obwohl keine ataktischen Störungen vorlagen, nur zeitweise arbeitsfähig, andren fiel selbst die Ausübung leichter Hausarbeit schwer.

Diskussion.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Verlauf der perniciösen Anämie bei 60 beobachteten Fällen bestätigen, von einer Ausnahme abgesehen, die Notwendigkeit der Dauerbehandlung, um einen recidivfreien Verlauf zu erzielen. Weiter erhalten wir Aufschluß über die Ursachen der Erfolge und Mißerfolge der Dauerbehandlung in der Praxis. Die Ursache der Mißerfolge darf aber nicht der Lebertherapie zur Last gelegt werden, weder mit zunehmender Krankheitsdauer noch mit Zunahme der Recidivzahl konnte eine Erschöpfung der Leberwirkung beobachtet werden, wie früher einmal behauptet wurde.

Schwierig ist es, die Todesfälle richtig zu beurteilen. Es muß bedacht werden, daß 8 an intercurrenten Erkrankungen während der Remission verstarben, davon 5 an Infektionskrankheiten. Es fragt sich, ob die letzteren letal geendigt hätten, oder ob diese

intercurrenten Erkrankungen überhaupt aufgetreten wären, wenn keine Anämie bestanden hätte, zumal bei perniciöser Anämie eine Resistenzminderung gegenüber infektiösen Erkrankungen sicher vorhanden ist. Schilling nimmt auf Grund der histologischen Untersuchungen von Simons und Bielschowski an, daß diese verminderte Widerstandsfähigkeit vor allem auf trophische Gewebsstörungen zurückzuführen ist, die ihrerseits als die Folge der vegetativ-nervösen Störungen auftreten.

Aber auch die Leistungen des hämatopoetischen Systems sind bei intercurrenten infektiösen Erkrankungen zweifellos herabgesetzt, denn sämtliche Fälle bedurften zur Aufrechterhaltung des normalen Blutstatus während der infektiösen Erkrankungsdauer weit über der Norm liegende Leberdosen, trotzdem gelang es nicht immer, im Gegensatz zu den nichtinfektiösen intercurrenten Erkrankungen, ein Absinken der Blutwerte zu verhindern.

Betrachten wir die beiden an Komplikationen infolge bestehender funikulären Myelose zum Exitus gekommenen Fälle, so treten wir damit in ein Gebiet ein, das wahrscheinlich außerhalb des Bereiches der Leberwirkung liegt. Wir sahen oft die neurologischen und hämatologischen Befunde divergieren. Das Auftreten und die Progredienz der Erscheinungen einer funikulären Myelose erfolgte unabhängig davon, in welchem Zustand sich das hämatopoetische System befand. Auch bestand keine Abhängigkeit von der Menge der wirksamen Substanz, die zugeführt wurde, oder von der Art der Applikation. Schließlich ließen sich auch keine Beziehungen zur Häufigkeit der Recidive und der Dauer der Erkrankung feststellen. Da nach den Ergebnissen unserer klinischen Feststellungen die Erscheinungen einer funikulären Myelose sich unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen des antianämischen Prinzips entwikkelten, dürfen wir diese beiden Fälle, die an Komplikationen bei bestehender funikulärer Myelose endeten, nicht als Mißerfolg der Lebertherapie deuten.

Auch die 4 Anämie-Todesfälle dürfen nicht als Mißerfolge der Lebertherapie angesehen werden. Diese Patienten wurden im moribunden Zustand in der Klinik aufgenommen und verstarben, bevor die Lebertherapie wirksam werden konnte, wozu man im günstigsten Falle 3 bis 4 Tage benötigt. Die Ursache der hochgradigen Anämie war in allen 4 Fällen, ebenso bei allen übrigen Recidiven, eine unzulängliche Therapie bei mangelhafter oder keiner Aufsicht. Die Schwierigkeiten der Anämia perniciosa-Behandlung beginnen gewöhnlich nicht bei der Aufnahme in der Klinik, sondern bei der Entlassung aus derselben und beruhen bei unseren Patienten zum Teil darauf, daß die Kostenträger noch nicht

genügend über die Notwendigkeit einer Dauerbehandlung unterrichtet sind und auf der Nichtbeachtung folgender Tatsachen:

1. Die Menge an wirksamer Lebersubstanz, die die Patienten benötigen, ist individuell und zeitlich verschieden.
2. Der Gehalt an wirksamer Lebersubstanz ist in den Handelspräparaten stark wechselnd.

Diese beiden Unbekannten in der Behandlung der Anämia perniciosa lassen sich aber eliminieren, indem die Lebertherapie mit häufigen, regelmäßigen Blutuntersuchungen kombiniert wird, und die Leber- oder Leberextraktmengen den Blutbefunden entsprechend dosiert werden. Auf diese einfache Weise ist es möglich, wie es die Fälle mit langen Dauerremissionen und guten Blutbefunden beweisen (vergl. Tabelle 6), gute Ergebnisse zu erzielen. Die zeitlichen Abstände der Blutuntersuchungen sollten 4 Wochen nicht überschreiten. Wir konnten beobachten, daß innerhalb dieses Zeitintervalls schon erhebliche Schwankungen der Blutwerte eintraten. Ganz besonderer Wert ist dann auf die Blutkontrolle zu legen, wenn bei gutem Verlauf der perniciösen Anämie die Leberdosis herabgesetzt werden soll. Die Mehrzahl unserer Patienten mit guten Blutbefunden bekam die Leberpräparate parenteral verabreicht. Minot weist darauf hin, daß bei Applikation per os die Fähigkeit des Digestionstraktus, die antianämische Substanz zu resorbieren, herabgesetzt sein kann, oder es kann, wie Greenspon gezeigt hat, das Hämopoietin durch aktives Pepsin im Magen zerstört werden, insbesondere dann, wenn nur geringe Mengen von Proteinkörpern vorhanden sind, die das Pepsin zu binden vermögen. Die relative Leberresistenz eines Patienten während der ersten Recidivbehandlungen ließe sich auf diese Weise erklären (siehe Tabelle 2).

Es ist verständlich, daß eine solche Dauertherapie eine erhebliche wirtschaftliche Belastung des Patienten bezw. der Krankenkassen bezw. der Gemeinden darstellt. Bedenkt man aber, daß ohne Dauerbehandlung Recidive sehr häufig sind, daß ein Recidivierender durchschnittlich 4 bis 6 Wochen im Krankenhaus bleibt, so ergibt sich ein großer wirtschaftlicher Vorteil aus dieser Dauerbehandlung; außerdem bleibt der Patient voll arbeitsfähig, falls keine nervösen Störungen die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen.

Allgemeine Zusammenfassung.

Es wurde über den Verlauf der perniciösen Anämie bei 60 Patienten berichtet. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich über 1 bis 9 Jahre. Während dieser Zeitdauer blieben 28 Patienten von Recidiven verschont. Bei 32 Patienten stellten sich insgesamt 47

Recidive ein. Verstorben waren 17 Patienten, davon 4 infolge hochgradiger Anämie. Von 38 jetzt noch lebenden Patienten ergab die hämatologische Nachuntersuchung bei 19 Erythrocytenwerte von über 3,5 Mill., davon bei 10 über 4 Mill.; bei weiteren 19 betrugen die Erythrocytenwerte weniger als 3,5 Mill.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die praktischen Dauererfolge der Lebertherapie zur Zeit noch weit hinter den zweifellos theoretisch möglichen zurückbleiben. Die Mißerfolge sind in erster Linie auf die mangelhafte Ueberwachung der Patienten zurückzuführen, dann aber auch auf Schwierigkeiten wirtschaftlicher Art, die sich der Durchführung einer Dauerbehandlung entgegenstellen.

Literatur.

Gänsslen: Fortschr. Med. 1933, Nr. 28.
Gram: Fol. haemat. (Lpz.) 39, 461, (1930).
Greenspon: J. amer. med. Assoc. Vol. 100: 266, 1936.
Heath: J. amer. med. Assoc. Vol. 91: 928, (1928).
Jensen: Inaugural-Dissertation, 1934.
Klumpp: J. amer. med. Assoc. Vol. 106: 1245, 1936.
Meulengracht: Klin. Wschr. 1933, 1163.
Minot: J. amer. med. Assoc. Vol. 99: 1906. 1932.
Minot und Murphy: J. amer. med. Assoc. Vol 89: 759, 1927.
Price-Jones: J. of Path. 32, 479, 1929.
Salus und Reimann: Klin. Wschr. 1934, Nr. 27, 1930.
Schulten: Tagung der N. W. D. Ges. f. i. Med. 1935.
— — Dtsch. Arch. klin. Med. 172, 28, 1931.
— — Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 17.
Schilling: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 41.
Seyderhelm:: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 41.
Simons und Bielschowski: Zbl. Neur. 1929.
Singer: W. kl. Wschr. 1932, Nr. 44.
— — Klin. Wschr. 1932, Nr. 35.
Strauß: J. amer. med. Assoc. 4. Mai 1935.

Am Schluß meiner Arbeit gedenke ich in Dankbarkeit meines verstorbenen Lehrers, des Herrn Prof. Dr. Schottmüller, dem ich die Ueberlassung des Untersuchungsmaterials verdanke. Meinen aufrichtigen Dank Herrn Prof. Dr. Schulten für die Ueberlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Lebenslauf.

Am 16. Februar 1910 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Otto Münter in Bad-Wildungen geboren. Nach 4 Volksschuljahren besuchte ich ebendort die Realschule, dann 3 Jahre die Oberrealschule in Grünberg, wo ich die Reifeprüfung bestand. Anschließend arbeitete ich längere Zeit in der Maschinenfabrik Henschel u. Sohn in Kassel. Im Herbst 1930 begann ich mein medizinisches Studium in Marburg und bestand nach dem fünften Semester dortselbst mein Physikum. Im sechsten und siebenten Semester studierte ich in Kiel. Vom achten Semester ab in Hamburg, wo ich im Mai 1936 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Mein praktisches Jahr trat ich am 1. Juli 1936 in der Chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg an, wo ich z. Zt. noch tätig bin.